FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 — THÈSE — N° 244

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André MACIA

Né le 8 mars 1917, à Oran (Algérie)

29 AVR 1947

Présentée et soutenue publiquement le *1947*

de la Pénicillothérapie des Otites moyennes aiguës

LEURS COMPLICATIONS MASQUÉES

Président : M. LEMAITRE, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1947

SAVRIES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MACIA.**

Prénom : **André.**

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

MACIA (André). — De la pénicillothérapie des otites moyennes aiguës. Leurs complications masquées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1947, in-8°, 72 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N°.....)

2

MACIA (André). — De la pénicillothérapie des otites moyennes aiguës. Leurs complications masquées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1947, in-8°, 72 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N°.....)

3

MACIA (André). — De la pénicillothérapie des otites moyennes aiguës. Leurs complications masquées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1947, in-8°, 72 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N°.....)

4

MACIA (André). — De la pénicillothérapie des otites moyennes aiguës. Leurs complications masquées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1947, in-8°, 72 p.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1947 — **THÈSE** — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André MACIA

Né le 8 mars 1917, à Oran (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le.....1947

de la Pénicillothérapie des Otites moyennes aiguës

LEURS COMPLICATIONS MASQUÉES

Président : M. LEMAITRE, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1947

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.) CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O.-R.-L.), JAYLE M. (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLF.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie.	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FÈVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER, SICARD.
Pathologie expériment.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENÈGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIÉ.
édiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérap. Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO
	GATELLIER.
	MÉNEGAUX.
Clinique médicale	BARIÉTY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A la Mémoire
de mon Oncle Monsieur Vincent MACIA

A mon Oncle Monsieur André FUENTES

A mon Frère aîné GINES

Dont l'affectueuse sollicitude nous accompagna au cours de nos études.

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur Fernand LEMAITRE

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
Laryngologiste des Hôpitaux de Paris
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de nous accepter dans son Service et d'être notre président de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos respectueux sentiments.

A la Mémoire du Docteur Yves LEMAITRE

A Monsieur le Docteur MADURO

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Qu'il veuille bien trouver ici notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné.

Au Docteur KLOTZ

Chef de Clinique délégué de la Faculté

Dont l'observation « in fine » nous a donné l'idée de ce travail.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES CAMARADES ET AMIS
DU SERVICE O.-R.-L.
DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

de la Pénicillothérapie des Otites moyennes aiguës

LEURS COMPLICATIONS MASQUÉES

Introduction

Devant la vogue sans cesse accrue de la médication anti-biotique, il nous a paru intéressant d'étudier la Pénicilline dans ses applications oto-rhino-laryngologiques et en particulier dans le traitement des otites moyennes aiguës.

Un point plus particulièrement aura attiré notre attention, c'est celui des complications possibles camouflées par l'action de la Pénicilline.

Le but de ce travail est de montrer quelles sont les conditions d'application de la pénicillo-thérapie aux otites moyennes aiguës, quel est son mode d'action, les résultats que l'on peut en espérer et enfin, les dangers que le médecin devra savoir dépister alors que la guérison lui semble acquise.

La Science nous a donné en la Pénicilline une arme efficace, d'une utilité incontestable, mais une

arme à double tranchant, aux indications précises et qui nécessite un contrôle minutieux de son emploi.

Nous ne trouverons pas en elle la panacée que déjà en 1944, le Docteur Gussman de San-Francisco semblait nous promettre en parlant des sulfamides et qui devait nous dispenser de la chirurgie, mais elle nous apporte une thérapeutique accessoire si importante que pas un chirurgien ne saurait plus s'en passer.

Généralités

Que l'on me permette tout d'abord de faire un rapide rappel historique de la découverte de la Pénicilline pour mentionner un grand nom français : Pasteur.

C'est à **Pasteur** et à son collaborateur Joubert que nous devons la première observation du pouvoir antibiotique de certains organismes vivants.

En 1877, il faisait connaître les possibilités thérapeutiques qu'il déduisait de la constatation suivante : étudiant à cette époque une culture de « bacillus anthrax » il avait remarqué que sa prolifération était empêchée et limitée par le développement simultané d'un certain organisme venu par accident avec les impuretés de l'air ambiant.

Dans son mémoire qu'il écrivit et présenta à l'Académie des Sciences on lit, à propos d'une observation semblable :

« Malgré la rapidité avec laquelle on voit pulluler « la bactéridie dans la maladie charbonneuse, on « aurait tort de croire que le sang normal est très « propre à la nutrition de ce parasite ».

« Je m'explique sur cette apparente contradiction : « chez les êtres inférieurs plus encore que dans les

« grandes espèces animales et végétales », « la vie em-
« pêche la vie ». Un liquide envahi par un ferment or-
« ganisé ou par un être aérobie permet difficilement
« la multiplication d'un autre micro-organisme alors
« même que ce liquide considéré dans son état de
« pureté est propre à la nutrition de ce dernier.

« Ces faits et ces vues préconçues nous ont conduit
« aux très curieuses expériences suivantes : l'urine
« neutre ou légèrement alcaline est un excellent ter-
« rain de culture pour la bactéridie : que l'urine soit
« pure et la bactéridie pure, et dans l'intervalle de
« quelques heures, celle-ci est tellement multipliée
« que les longs filaments qui la composent remplissent
« le liquide d'un feutrage cotonneux; mais si, au
« moment de déposer dans l'urine les bactéridies à
« titre de semence, on sème en outre, un organisme,
« par exemple une des bactéries communes, la bac-
« téridie charbonneuse ne se développe pas ou très
« peu et elle périt entièrement après un temps plus ou
« moins long.

« Chose bien remarquable, ce même phénomène se
« passe dans le corps des animaux les plus suscep-
« tibles de contracter le charbon et on arrive à ce
« résultat surprenant qu'on peut introduire à profu-
« sion dans un animal la bactéridie charbonneuse
« sans que celui-ci contracte le charbon : il suffit
« qu'au liquide qui tient en suspension la bactéridie,
« on ait associé en même temps des bactéries com-
« munes.

« **Tous ces faits autorisent peut-être les**

« **plus grandes espérances au point de vue** « **thérapeutique**.

« Présentement, ils suggèrent une explication phy- « siologique du fait que parmi les espèces animales, « il en est qui ne contractent jamais la maladie char- « bonneuse ».

« *La vie empêche la vie* ».

La formule de Pasteur est bien belle dans sa nudité. Mais les méthodes de traitement appliquant cette formule ne devaient pendant longtemps ne connaître que d'incertaines fortunes.

Les essais pourtant, furent nombreux.

Il fut un temps où l'on tentait de guérir les malades atteints de tuberculose de la peau en leur donnant l'érysipèle.

En 1889, Emmerich et Lœwe poursuivant dans leurs travaux l'idée émise par Pasteur, tentèrent une thérapeutique des infections à staphylocoque, de la diphtérie, par la « Pyocyanase » substance préparée à partir du « pus bleu ». Mais le silence qui se fit assez vite sur la Pyocyanase témoigne assez de son inefficacité.

Les ferments lactiques, découverts par Pasteur, troublent le développement des microbes du milieu intestinal et sont encore utilisés aujourd'hui chez les personnes souffrant d'infections digestives.

Les levures et les moisissures figurent parmi les plus anciens représentants des micro-organismes

utiles, intervenus dans l'alimentation puis dans la thérapeutique : leurs races, il est vrai, ont été domestiquées.

Ces difficultés, ces incertitudes, ces échecs enfin ne sont pas surprenants. Pour être efficace et utilisable, le produit issu d'un germe doit répondre à de rudes exigences. Il doit être extrêmement nuisible à d'autres espèces microbiennes, il doit être complètement inoffensif pour les cellules et les humeurs de l'organisme humain, il doit être accepté par l'organisme humain sans que celui-ci s'efforce de le détruire.

La bactériologie, la thérapeutique, se tournèrent vers d'autres voies.

C'est alors que survint Fleming.

Comme son maître Sir Almost Wright, comme Pasteur, **Alexandre Fleming** est un solitaire, nourri des traditions et des méthodes des temps héroïques. Il était préparé à sa découverte par ses recherches antérieures. Cet instant si bref où la pénicilline a été conçue n'a été possible que parce que ses travaux l'avaient rendu apte à saisir ce phénomène.

Les travaux de Fleming, avant celui qui lui a donné la gloire, s'étaient en effet poursuivis dans deux directions principales.

Les uns avaient pour objet l'analyse systématique des diverses races de staphylocoques, de leurs propriétés, de leurs caractères.

Les autres étaient consacrés aux substances nées des êtres vivants qui détruisent les microbes. Durant la guerre 1914-1918, il consacra beaucoup de temps aux problèmes touchant les blessures septiques et fut frappé par le pouvoir bactéricide des globules blancs contenus dans le pus de ces blessures.

De ses recherches, il résulta que les antiseptiques chimiques couramment employés étaient plus toxiques pour les globules blancs que pour les microbes.

Et c'est ainsi qu'en 1922, il décrivit le « Lyzozyme » puissant ferment bactéricide, existant naturellement dans les tissus et sécrétions humaines et ailleurs.

Et puis vint la découverte de la Pénicilline à laquelle ne manque même pas cet élément anecdotique et romanesque qui accompagne souvent les grandes inventions humaines. Nous ne ferons ici que le mentionner, pour le rapprocher de la mésaventure heureuse grâce à laquelle, la nonchalance estivale des collaborateurs de Pasteur en 1870, permit de lui révéler les propriétés immunisantes des cultures vieillies et par la suite de réaliser les plus grandes découvertes des temps modernes.

C'est en 1929 que Fleming envisage l'emploi de la Pénicilline dans la thérapeutique humaine. Il faudra attendre la guerre de 1939 et l'équipe d'Oxford pour l'éveiller et lui donner la gloire. Si Fleming avait dû

sa découverte au hasard d'un accident de laboratoire, l'Ecole d'Oxford, elle ne laisse rien au hasard. Plus de travail solitaire, c'est un travail d'équipe, et cette équipe a deux chefs de file : le Professeur H. M. Florey et E. Chain.

Nous n'insisterons pas sur les détails de la découverte de la Pénicilline, car tel n'est pas notre but, il sera toutefois intéressant de retracer en quelques lignes l'historique de l'emploi de la Pénicilline en Oto-Rhino-Laryngologie, point qui nous concerne plus particulièrement.

C'est à l'United States Naval Hospital de Porthsmouth que fut appliquée tout d'abord la pénicilline à l'usage O.-R.-L.

En 1943, la Pénicilline devenant d'un usage courant et d'une production plus aisée, on commença à en faire un usage habituel en oto-rhino-laryngologie.

Au début ne furent traités que les cas graves, là où la thérapeutique sulfamidée avait échoué, quand était apparue une sulfamido-résistance. Puis devant les bons résultatsobtenus, d'autres cas, bénins, furent traités et ainsi très vite, le **Commandant Austin** et ses collaborateurs, purent faire connaître leurs observations relatives à l'emploi de la Pénicilline en O.-R.-L.

Il est à remarquer combien ces auteurs insistent sur le fait que la Pénicilline est un agent bactéricide

remarquable, mais que ce n'est pas une panacée et que, seulement active vis-à-vis de certains germes bien déterminés, il faut au préalable caractériser ces germes et étudier leur comportement *in vitro* en présence de pénicilline avant tout traitement.

En O.-R.-L. c'est un sel de sodium de Pénicilline qui a été employé dans tous les cas. Dans la plupart d'entre eux l'administration se fit par voie intra-musculaire, parfois on y adjoignit un traitement local. Des cas compliqués, de septicémie par exemple, reçurent un traitement d'attaque par voie intra-veineuse, puis le traitement fut continué par voie intra-musculaire.

Pour un cas compliqué de méningite il fut fait appel à la voie intra-rachidienne associée aux injections intra-musculaires.

Le premier but à atteindre dans le traitement pénicillé est d'obtenir une concentration suffisante de la substance au niveau du foyer d'infection pendant un temps suffisant pour que le produit puisse manifester ses propriétés antibiotiques.

Les doses maxima et minima pour un résultat efficace varient dans d'assez fortes proportions suivant le type de micro-organisme en cause et sa susceptibilité.

Ainsi, comme nous le verrons par la suite, le streptocoque hémolytique est très sensible alors que le staphylococcus, en particulier, est très résistant et né-

cessitera de très fortes doses parfois même inopérantes malgré la concentration obtenue.

Il est un autre facteur qui conditionne la fréquence des injections et la dose utilisée : la pénicilline devant être transportée par le sang jusque dans le foyer d'infection il faudra tenir compte dans l'estimation de cette quantité et de cette fréquence journalière de la facilité avec laquelle le sang pourra transporter le produit au niveau de ce foyer.

C'est pourquoi nous avons cru utile d'étudier dans un chapitre particulier le mode de répartition de la pénicilline dans les différents tissus et humeurs de l'organisme humain.

En général, il sera nécessaire d'administrer de plus fortes quantités de Pénicilline quand des lésions osseuses seront soupçonnées que quand il y aura seulement atteinte des muqueuses, les plus hautes concentrations devant être réservées aux cas où serait constatée une atteinte des cavités osseuses closes. Mais nous verrons aussi combien aléatoires et trompeurs sont les résultats que l'on peut espérer dans ces cas.

Il est à remarquer que la pénicilline malgré son pouvoir antibiotique élevé n'est pas toxique pour l'organisme humain, ce qui est un progrès manifeste considérable par rapport aux sulfamides toujours toxiques.

Les quelques cas d'intoxications signalés sont dus plutôt à des impuretés contenues dans la solution ou

parfois même à une réaction anaphylactique de l'organisme.

Nous ne terminerons pas ce chapitre sans rendre hommage à M. Frédéric Nitti et au Professeur Levaditi de l'Institut Pasteur de Paris qui dès 1943 réussirent à préparer et à étudier la pénicilline grâce à une vieille souche de Pénicillium notatum retrouvée dans les collections du laboratoire mycologique.

Mode d'action de la pénicilline

Avant de commencer notre étude de l'application de la thérapeutique anti-biotique aux otites moyennes aiguës de l'adulte, il nous a paru intéressant et utile de rechercher et de préciser le mode d'action de la pénicilline dans l'organisme humain.

Ce point particulier nous permettra de mieux comprendre la cause des échecs parfois constatés et des complications occultes qui les ont suivi.

Par quelles voies s'exerce cette remarquable action de la Pénicilline? Ce sont là problèmes que les recherches récentes se sont efforcées de pénétrer.

La lutte anti-microbienne peut en effet être menée avec des armes variées, et les divers produits anti-bactériens n'exercent pas une action univoque.

Les uns tuent les microbes : leur activité est **bactéricide**, cet effet mortel est le seul que connaissait la bactériologie classique.

C'est celui que provoquent les divers antiseptiques employés aux désinfections externes, l'eau de javel, le permanganate de potasse, etc...

D'autres corps anti-bactériens, tels les sulfamides ne tuent pas les microbes mais en quelque sorte les

endorment, les mettent en état de vie ralentie ; ils viennent inhiber les diastases, les enzymes qui servent à la synthèse des aliments nécessaires à leur croissance et à leur division.

Cette action qui bloque les micro-organismes sans les faire mourir est dite **bactériostatique**. Le micro-organisme en état de bactériostase continue de vivre et de respirer mais il cesse de croître et perd son pouvoir nocif. Il devient alors la proie des globules blancs qui se chargent de le digérer et de le détruire.

Le médicament a en somme livré aux globules blancs un microbe assoupi, incapable de résistance.

La Pénicilline exerce une action complexe à la fois bactéricide et bactériostatique.

Lorsqu'elle pénètre dans un milieu infecté, elle va détruire certains germes et inhiber les autres. Elle agit principalement sur les microbes en voie de division. Il est indispensable que le microbe commence à se segmenter, qu'il atteigne même un certain degré de pullulation pour que sa vulnérabilité se révèle. Il semble que la Pénicilline ne puisse manifester son pouvoir bactéricide que sur ces organismes en division.

Sur les autres, elle exerce une action bactériostatique, inhibant ces germes, empêchant leur division, sans empêcher leur développement, ce qui aboutit à la formation de germes géants mais non nocifs.

D'autre part, pour que cette action complexe de la Pénicilline puisse se manifester il faut qu'elle soit en contact des germes pathogènes.

Nous étudierons donc successivement :

1° La répartition de la Pénicilline dans l'organisme ;

2° Ses propriétés biologiques ;

3° Son action vis-à-vis des germes pathogènes :

— *in vitro*,

— *in vivo*.

Répartition dans l'organisme.

Connaissant le grand degré de solubilité de la Pénicilline dans la plupart des solvants, il était facile de prévoir sa grande diffusibilité dans l'organisme humain et qu'elle serait très facilement absorbée. Très facilement éliminée aussi malheureusement.

Sa propagation dans les humeurs et les tissus de l'organisme est excessivement rapide mais souffre des exceptions.

Nous allons voir que ce sont précisément ces exceptions qui vont constituer le gros écueil du traitement pénicillé des otites moyennes aiguës.

De nombreux auteurs américains ont étudié le chiffre d concentration de Pénicilline dans les différents tissus après une injection intra-musculaire. M. Nitti et ses collaborateurs répétant leurs expériences

ont obtenu à l'Institut Pasteur de Paris des résultats semblables que nous résumerons dans le tableau suivant.

Temps en heures.

	1 heure	2 heures	3 heures
	Unités par gramme ou cc.	Unités par gramme ou cc.	Unités par gramme ou cc.
Foie	4,77	traces	traces
Bile	6,65	»	»
Cœur	2,41	»	»
Rein	17,38	»	»
Poumon	8,41	»	»
Muscle strié	1,90	»	»
Peau	6,06	»	»
Nerf	0	»	»
Cerveau	0 à traces	0	0
Dure-mère	0 à traces	0	0
Moelle osseuse	0	0	0
Pancréas	2,69	traces	0
Surrénales	2,72	0	0
Rate	1,89	traces	0

Quelles conclusions tirer de cette étude ?

Ce sont justement les tissus intéressés par notre spécialité qui sont les moins accessibles à la diffusion de la Pénicilline, surtout en ce qui concerne les complications :

— l'os,
— le tissu nerveux,
— la dure-mère.

L'Otologiste donc, qui décidera de pratiquer un traitement pénicillé devra se souvenir que déjà, de

la seule difficulté d'atteindre le germe pathogène, pourra naître une cause d'échec si le traitement n'a pas comporté des doses suffisantes, suffisamment rapprochées, et si la voie d'administration n'a pas été convenablement choisie.

Il ne pourra ainsi que très mal contrôler les complications possibles n'étant pas sûr d'avoir poursuivi les germes pathogènes jusque dans leur dernier retranchement ostéitique ou méningé.

En résumé, deux premières indications dans la conduite du traitement seront tirées de cette étude :

1° **La Pénicilline doit être injectée à doses fortes pour atteindre certains tissus ;**

2° **L'otologiste aura l'attention attirée par cette possibilité d'inaccessibilité du foyer d'infection et surveillera l'apparition de complications possibles.**

Propriétés biologiques.

Trois propriétés biologiques définissent la Pénicilline :

— Elle n'est pas toxique pour les tissus et les humeurs.

— Elle n'est pas détruite dans l'organisme.

— Elle exerce une action anti-bactérienne puissante.

La Pénicilline n'est pas toxique pour les tissus et les humeurs.

Les médicaments actifs font habituellement payer leur efficacité. En même temps qu'une action principale bienfaisante anti-bactérienne, ils exercent une action secondaire nocive pour certains tissus de l'organisme.

Lorsqu'on introduit un corps nouveau en thérapeutique on voit par la suite, se développer une pathologie nouvelle. C'est ainsi qu'après les premiers emplois des arsénobenzènes, des sels d'or, des sulfamides, on apprit à connaître les accidents causés par ces différents produits.

Rien de tel pour la Pénicilline qui se présente comme un médicament à la fois actif et innocent. Seules les doses monstrueuses, cent fois, mille fois supérieures aux doses utiles peuvent être dangereuses pour l'animal de laboratoire.

Rien n'est plus remarquable que le contraste entre l'efficacité anti microbienne de doses infimes et la parfaite innocuité pour les cellules ou les tissus de doses moyennes ou fortes.

Telle dilution au millionième entrave le développement des staphylocoques alors que la dilution au cinq centièmes, c'est-à dire une quantité 2.000 fois plus forte, n'altère pas le moindrement les globules blancs avec lesquels elle est mise en contact.

La pénicilline n'est pas détruite dans l'organisme.

Un corps sécrété par un organisme vivant introduit dans un autre organisme rencontre souvent d'emblée dans les humeurs de l'organisme récepteur, des facteurs de modification ou de destruction immédiate.

S'il ne les trouve pas, il peut par sa seule présence provoquer la formation d'anticorps qui le détruisent ou lui feront subir de profondes modifications.

Ainsi de nombreux produits, hautement actifs dans le tube à expérience du laboratoire, se montrent inactifs lorsqu'ils sont donnés à un organisme vivant.

La Pénicilline au contraire jouit du remarquable privilège de ne pas susciter de tels antagonismes.

La pénicilline exerce une action anti-bactérienne puissante.

Un milligramme de pénicilline excessivement pure est capable à lui tout seul d'arrêter toute culture de staphylocoque doré dans 82 litres de bouillon de culture, donc un seul gramme peut arrêter la culture dans 820 hectolitres de bouillon.

Cette action peut être étudiée *in vitro* sur les boîtes de géloses où poussent les colonies micro-

biennes. C'est d'ailleurs là le principe du dosage du pouvoir anti-bactérien de la Pénicilline.

Elle peut aussi être étudiée *in vivo*. L'animal d'expérience étant selon le germe en cause, la souris, le cobaye, le lapin.

Comme d'une part il nous faudra connaître, dans la question qui nous intéresse, celle du traitement des otites moyennes aiguës, le germe en cause afin de savoir s'il est sensible à la pénicilline, nous allons rapidement faire une étude de l'action *in vitro* de la pénicilline.

Comme d'autre part, nous devons savoir quels peuvent être les écueils qui nous attendent dans le traitement de l'homme, nous étudierons aussi son action *in vivo*.

Etude *in vitro*.

L'Otologiste qui se propose de faire un traitement au moyen de la Pénicilline se doit de faire une expérimentation préalable de manière à connaître les réactions du germe en cause en présence de l'antibiotique car, si les expériences faites ont eu pour résultat de déterminer les catégories de microbes sensibles à son action, on n'est pas encore arrivé à déterminer d'une façon exacte de quelle manière ils y sont sensibles.

En effet, suivant sa virulence, suivant l'association microbienne tellement fréquente, l'affection étant

rarement à germes purs, la sensibilité du microbe variera dans des proportions telles, que ce sera là un facteur décisif pour la réussite ou l'échec du traitement.

On a pu dresser les tableaux des germes sensibles à la pénicilline et de ceux qui lui résistent.

Germes sensibles	*Germes résistants*
Diplococcus pneumoniae	Eberthella typhosa
Streptococcus pyogènes	Salmonella paratyphé
Streptococcus salivarius	Salmonella enteridis
Micro-aerophilae streptococci	Schizella dysenteriae
Staphylococcus aureus	Proteus vulgaris
Staphylococcus Albus	Bacille pyocyanique
Neisseriae intra-cellularis	Bacillus prodigiosus
Neisseriae gonorrheae	Pseudomonas fluorescens
Actinomyces Bovis	Klebsellia pneumoniae
Bacillus anthracis	Hemophilus influenzae
Bacillus Subtilis	Hemophilus pertensis
Clostridium botulividum	Escheriade coli
Clostridium Tetani	Staphylococcus albus (certaines races)
Clostridium Perfringens	
Clostridium septicum	Monilica albicans
Corynebacterium diphteriae	Monilica candida
Micrococci	Blastomycètes
Streptobacillus monoliformis	Myxobacterium tuberculosis
Erysipelothrix rhusiopathiae	Streptococcus focalis
Treponema pallidum	Brucella melitensis
	Vibrio comma.

(D'après les travaux de l'Ecole d'Oxford).

Que conclure de ces listes alléchantes par leur apparente simplicité ?

Qu'il suffira à l'otologiste de faire un prélèvement du pus qu'il voit apparaître dans son méat auditif ou qu'il sera allé chercher dans la caisse par une paracentèse et après examen de se rapporter à la table pour savoir automatiquement s'il doit appliquer la pénicilline à cette otite qui se présente ?

Que l'on remarque tout d'abord que certains germes sont contenus dans les deux listes, en particulier certaines races de staphylocoques bien ennuyeuses par leur tenacité !

Certains autres germes, combien fréquents, comme le **pneumococcus mucosus** ne font pas partie de la nomenclature.

C'est pourtant ce même mucosus que **M. le Professeur Lemaitre** citait il y a bien longtemps déjà, comme étant la cause de ces complications mastoïdiennes tardives, remarquables par leur insidiosité, évoluant à bas bruit, laissant croire à une guérison parfaite alors que la trépanation allait s'imposer, brutalement.

Ainsi, même *in vitro*, les résultats obtenus ne sont pas absolus, la sensibilité des micro-organismes à la pénicilline peut être très variable.

Les microbes sensibles eux-mêmes sont inégalement sensibles. On a pu, par des méthodes de dosage, chiffrer cette sensibilité en mesurant la plus faible dilution de pénicilline capable d'inhiber le développement d'une culture microbienne.

Certains germes sont extrêmement sensibles, tel le gonocoque qu'inhibe une dilution à 1/2.000.000.

Le tableau suivant emprunté à Abraham, fixe certains aspects de cette hiérarchie. Le chiffre de droite indique le taux minimum de dilution active avec la pénicilline de l'époque, moins concentrée que celle que nous possédons actuellement.

Gonocoque	2.000.000
Clostridium Welchii	1.500.000
Méningocoque	1.000.000
Strepto hémolytique	1.000.000
Strepto viridans	625.000
Pneumocoque	250.000
Bacille de la diphtérie	125.000

Ainsi donc cette étude des propriétés anti-biotiques *in vitro* de la pénicilline, nous aura permis de soupçonner que son activité nous réservera des surprises et nous permettra de tirer une troisième indication dans la conduite de la thérapeutique :

L'otologiste devra toujours contrôler par une expérimentation *in vitro* la sensibilité vis-à-vis de la Pénicilline du germe ou de l'association de germes qu'il se propose de combattre.

Étude *in vivo*.

L'étude de l'action de la Pénicilline *in vivo* est considérablement facilitée par le fait qu'elle est, comme nous l'avons déjà dit, d'une innocuité parfaite.

Une petite souris blanche de 20 grammes, peut recevoir en une seule fois, même par voie intraveineuse plus de 20 mgr., soit 33.000 unités sans présenter le moindre trouble. Il faut élever cette dose à 500.000 unités pour que la souris manifeste réellement une gêne.

Or, cette dose de 500.000 unités pour une souris

de 20 gr. correspond à une dose de 1 milliard 500 millions d'unités pour un homme de 60 kilos.

Ainsi donc, il a été facile de poursuivre les recherches sur l'homme et, dans le domaine qui nous intéresse, celui de l'otologie, plusieurs auteurs ont publié leurs conclusions.

Le Dr Elisabeth de Blois, de Boston, a systématiquement prélevé pour examen et culture le pus des otites moyennes aiguës observées.

Le traitement était comme nous le verrons par la suite, constitué par des injections intra-musculaires de Pénicilline auquel venait s'ajouter un traitement local, instillation toutes les trois heures de Pénicilline à la concentration de 5.000 unités par cmc. de solution dans le conduit auditif externe.

Le prélèvement de pus était fait aseptiquement, répété toutes les 24 heures, chaque prélèvement étant le point de départ d'une nouvelle culture.

Sa conclusion est que la Pénicilline est un agent bactériostatique en petite quantité, qu'il en faut de grosses doses pour qu'elle soit bactéricide et que dans un petit nombre de cas seulement, traités, les lésions deviennent stériles ; et que, même parmi celles qui le deviennent, un certain nombre se réinfectent secondairement ou récidivent.

Cet échec partiel de la Pénicilline n'a pas été sans

susciter de nombreuses recherches, nous avons consulté plusieurs auteurs.

Biggers essaie d'expliquer cette impuissance de la Pénicilline avec sa théorie des « germes persistants ».

La Pénicilline n'agissant que sur les micro-organismes en voie de division cellulaire, certains de ces micro-organismes peuvent être en état de « non-division » au moment de l'application du produit et rester intacts.

La Pénicilline s'éliminant rapidement, ces germes peuvent reprendre leur activité par la suite et donner naissance à une nouvelle récidive.

De là, **la nécessité d'administrer non seulement des doses fortes, mais aussi suffisamment répétées.**

Todd par ses recherches confirme cette dernière théorie et il ajoute que, à son avis, le pouvoir bactériostatique bactéricide et bactériolytique ne sont que les trois degrés d'un même processus.

Il suppose que l'efficacité de la Pénicilline est plus grande lorsqu'elle agit sur des germes jeunes en voie de multiplication cellulaire que sur une vieille colonie. **D'où les meilleurs effets d'un traitement précoce.**

Instruits par l'expérience des sulfamides qui devaient si vite perdre une partie de leur efficacité, les médecins ont craint que la Pénicilline ne subit le même

sort. A peine eurent-ils en main le nouveau médicament qu'ils redoutèrent de le voir s'enfuir !

Les différentes espèces microbiennes ont, nous l'avons vu, une sensibilité inégale à la Pénicilline.

Les différentes souches d'une espèce microbienne donnée, ont aussi une sensibilité inégale. Ainsi certaines souches de staphylocoques dorés ont une résistance naturelle assez grande à la Pénicilline et il est nécessaire d'augmenter considérablement les quantités de Pénicilline pour éviter chez le malade, les rechutes et les échecs.

Fait beaucoup plus grave, la résistance à la Pénicilline peut être acquise.

Abraham, **Chain** et leurs collaborateurs ont pu la provoquer artificiellement en cultivant un germe sensible en présence de quantités croissantes de Pénicilline. **Cette pénicillo-résistance acquise semble devenir un caractère fixe, elle est transmise par les germes à leur descendance dans les cultures en série.**

La raison de cette résistance acquise n'est pas connue. On doit se borner à noter qu'elle est différente de la résistance naturelle des germes insensibles. On n'est en effet, pas parvenu à isoler dans les cultures de staphylocoques ou de pneumocoques rendus artificiellement réfractaires, le principe empêchant, cette diastase dite « anti-pénicilline » ou « pénicillinase » que l'on a pu extraire de certains germes non sen-

sibles à la Pénicilline, comme le colibacille, le bacille typhique, le bacille dysentérique.

Donc pas de petit traitement d'épreuve quand on se décide à instituer uu traitement à la Pénicilline. **Il faut frapper fort et d'emblée.**

C'est aussi la pénicillinase qui inhibe l'action de la Pénicilline, lorsque par mauvaise chance la préparation de la Pénicilline, n'a pas été faite dans des conditions de pureté bactériologique absolue.

Il sera nécessaire dans le traitement institué d'employer un produit sûr, d'une pureté de fabrication parfaite.

L'étude de l'action *in vivo* de la Pénicilline nous permettra de déduire en manière de conclusion que :

— les doses administrées doivent être suffisamment rapprochées ;
— le traitement doit être institué le plus précocement possible ;
— il est dangereux d'essayer un petit traitement d'épreuve qui peut créer une pénicillo-résistance ;
— il est indispensable d'employer un produit de fabrication irréprochable ;
— localement, l'emploi de la Pénicilline donnera des résultats inconstants (étant bien entendu

que nous restons dans le cadre des otites moyennes aiguës).

Cette première partie de notre travail va nous permettre :

1° D'élaborer une technique d'administration de la Pénicilline dans les cas d'otite moyenne aiguë ;

2° De discuter les résultats obtenus que nous allons exposer ;

3° De comprendre les échecs observés ;

4° De tirer une conclusion générale.

Emploi de la pénicilline en otologie

Généralités.

Depuis les débuts de l'emploi de la Pénicilline dans le traitement des otites moyennes aiguës, de nombreux auteurs ont exprimé leur opinion.

Les recherches effectuées ont porté :

— sur la technique d'administration,
— sur les résultats.

Nous compléterons ce chapitre par une discussion de ces résultats en essayant de mettre en relief les mauvais résultats et nous terminerons par quelques observations, certaines personnelles, de manière à révéler combien la pénicilline peut être source, en otologie, de complications camouflées semblables à celles que l'on a observé au cours de la sulfamidothérapie et combien il est nécessaire de pratiquer un traitement bien conduit, scrupuleusement suivi et accompagné d'une surveillance médicale attentive.

Techniques d'administration.

Nous avons vu que la Pénicilline agissant non par la création d'une auto-résistance à l'infection de l'organisme, mais par son propre pouvoir antibiotique, doit être au contact même des germes pathogènes, pour pouvoir manifester son activité, d'une part.

D'autre part, il est indispensable, pour que ce pouvoir antibiotique soit efficace que la pénicilline reste en contact des germes pathogènes et ce, pendant un temps suffisamment long.

Dans l'infection de l'oreille moyenne. ce double but est obtenu par l'emploi séparé ou simultané de deux voies d'administration :

1° locale ;
2° générale ;

qui vont se subdiviser elles-mêmes encore et que nous allons étudier successivement.

Administration locale.

La première question qui se pose est de savoir si la Pénicilline est facilement acceptée par les téguments superficiels constituant les parois de l'oreille moyenne.

Lierle et Evers ont montré que la pénicilline n'est pratiquement pas irritante pour les muqueuses

à la condition que la solution soit isotonique, et ne contienne pas plus de 5.000 unités Oxford par cc.

La conservation d'une telle solution par le malade posant certains problèmes d'ordre pratique parfois difficiles à résoudre, a conduit William Loeb à faire des recherches dans ce sens, recherches qui ont abouti à la conclusion que, pour l'usage local, et à la condition que la solution ne contienne pas plus de 1.000 unités par cc., cette solution pouvait se conserver pratiquement pendant huit jours sans précautions spéciales.

Austin insiste sur le fait que quel que soit le mode d'administration employé, il est indispensable de ne pas négliger qu'il faut obtenir une concentration suffisante et un contact étroit et prolongé de la pénicilline et du germe pathogène pour obtenir un bon résultat.

La deuxième question est celle de la voie d'introduction de la pénicilline au foyer d'infection.

En se plaçant à un point de vue purement anatomique deux voies naturelles s'offrent pour atteindre la caisse :

— la trompe d'Eustache,
— le conduit auditif externe,

les deux voies ont été essayées, nous allons en voir le détail.

Par la trompe d'Eustache.

Dans trois cas d'otite moyenne aiguë de l'adulte, **Jacob Weiss** a pratiqué sa méthode, que nous résumons de la façon suivante :

Le conduit auditif externe est nettoyé soigneusement au moyen d'un porte-coton sec. On procède ensuite à une insufflation tubaire par la technique habituelle avec une sonde d'Itard. Un otoscope permet de contrôler le passage de l'air qui, en même temps, va expulser les sécrétions de la caisse à travers la perforation naturelle ou de paracentèse du tympan.

Le nettoyage étant fait, on instille dans la sonde d'Itard toujours en place, une solution isotonique contenant 5.000 unités par cc. de Pénicilline, cette solution est chassée dans la trompe et dans la caisse par une surpression réalisée avec une poire de Politzer. L'opération est répétée deux ou trois fois jusqu'à ce que l'on voit apparaître une goutte de la solution par la perforation myringée.

Le traitement est renouvelé tous les jours jusqu'à ce que l'otorrhée soit tarie et la perforation cicatrisée.

L'auteur insiste sur le fait que son traitement permet d appliquer la thérapeutique à l'infection concomitante de la trompe.

Trois cas seulement ont été traités de la sorte, avec de bons résultats, l'expérience mériterait peut-être d'être poursuivie.

Par le conduit auditif externe.

Cette voie d'abord paraît *à priori* plus commode et plus accessible. Suivant que le traitement sera fait par le médecin ou par le malade à domicile, la technique sera différente.

Le médecin.

1° Après une toilette soignée du conduit au moyen d'un porte-coton sec, en faisant incliner la tête du malade du côté sain, on remplit le conduit d'une solution de Pénicilline, la plus couramment employée est celle contenant 5.000 unités au centimètre cube.

Une surpression sera alors réalisée au niveau du conduit auditif avec une poire de Gellé ou un spéculum de Siegle, cette surpression va faire pénétrer la pénicilline dans la caisse. L'opération est répétée deux fois, le traitement sera recommencé tous les jours.

C'est la technique que nous utilisons dans le Service du Professeur Lemaître sur les conseils de M. le Dr Maduro.

Il est ensuite placé une mèche et un coton pour permettre le traitement à domicile du malade.

2° L'introduction de la Pénicilline dans la caisse peut aussi être réalisée par le moyen d'une canule de Hartmann, mais sur un tympan malade, le procédé risque d'être douloureux.

Le malade.

Dans l'intervalle des instillations, le malade va continuer à maintenir l'action de la pénicilline en imbibant toutes les trois heures le coton et la mèche que le médecin aura placé dans le conduit auditif externe avec une solution de pénicilline de concentration moindre, suivant les auteurs elle varie de 250 à 1.000 unités par centimètre cube.

Administration générale.

Nous n'insisterons pas sur les précautions spéciales de conservation de la Pénicilline et sa fragilité vis-à-vis des acides, des alcalis, de l'alcool, des sels métalliques. Elle ne devra jamais être injectée avec une autre substance et on se souviendra que même dans les meilleures conditions de conservation elle perd en vieillissant une partie notable de son pouvoir.

Les flacons usuels mesurent 20 cc. et contiennent 100.000 unités de Pénicilline. Il est aisé au moment de l'injection d'introduire dans le flacon 20 cc. de sérum salé ou sucré, ou d'eau stérile pour obtenir automatiquement une solution contenant 5.000 unités par cc. Si le contenu du flacon doit être injecté en plusieurs fois, il sera maintenu à la glacière. La solution obtenue est jaune clair d'autant plus claire que la pénicilline employée est plus pure.

Il sera utile d'employer une seringue individuelle,

la littérature de ces derniers mois nous a apporté de nombreux exemples de contaminations accidentelles.

Ces considérations d'ordre général rapidement esquissées, voyons ce que pensent les auteurs d'outre-Atlantique des voies d'introduction de la Pénicilline dans l'organisme humain.

Trois moyens principaux d'administration s'offrent au thérapeute :

— la voie intra-musculaire,
— la voie intra-veineuse,
— la voie rachidienne.

Voie intra-musculaire.

C'est la méthode des injections intra-musculaires, discontinues qui est en pratique, la plus employée. C'est celle que recommande l'Ecole d'Oxford.

Cooke et Goldring ont montré que par la voie intra-musculaire la concentration maxima est atteinte trente minutes après l'injection. Elle se maintient à peu près stable pendant la 2e heure pour diminuer rapidement la 3e et disparaître pratiquement la 4e.

Florey et Florey recommandent d'utiliser la Pénicilline en pratiquant une injection intra musculaire, voie qu'ils jugent préférable, toutes les 3 heures afin de maintenir constante la concentration efficace de la Pénicilline dans le sang.

Charles Allman utilise la pénicilline en injections intra-musculaires en commençant par une première dose de 20.000 unités Oxford et en continuant par une injection de 10.000 unités toutes les 3 heures nuit et jour jusqu'à la guérison.

Wesintein et Atherson à propos de la dose totale nécessaire à la guérison ont constaté qu'il y avait étroite corrélation entre la quantité totale de pénicilline nécessaire pour le tarissement de l'otorrhée et la nature du germe en cause de cette otorrhée. C'est ce que nous avons déjà vu dans un des chapitres précédents.

Ainsi de toutes ces recherches, il résulte une conduite de traitement qui est d'ailleurs celle pratiquée actuellement en France et qui consiste en une injection intra-musculaire toutes les 3 heures, soit 8 injections par 24 heures et ce pendant toute la durée du traitement.

La dose totale quotidienne varie de 100.000 à 400.000 unités suivant le germe en cause et sera déduite de l'étude *in vitro* du germe en cause, recherche qui aura préalablement été effectuée par le laboratoire.

La cadence des injections peut être augmentée et portée à 12 injections par vingt quatre heures.

Cette méthode a surtout pour elle sa facilité d'exécution, les injections deviennent de jour en jour moins douloureuses avec les progrès de la fabrication

de la Pénicilline : elles sont en règle générale bien tolérées et surtout elles peuvent être faites par le personnel infirmier.

Voie intra-veineuse.

Elle est réservée aux atteintes générales graves, septicémie par exemple. Elle permet d'obtenir une concentration sanguine en pénicilline constante et élevée avec une dose relativement minime du produit injecté.

C'est une méthode économique par excellence. La solution injectée n'est plus concentrée, mais diluée : 80.000 à 180.000 unités de pénicilline sont ajoutées à 3 litres de sérum et on règle le débit de manière à ce que l'on puisse injecter le volume total en 24 heures.

Dans le cadre précis qui nous intéresse c'est une méthode peu employée, elle nécessite une immobilisation du malade, la présence permanente d une aiguille dans une veine du pli du coude, mais elle est pratiquée couramment aux Etats-Unis.

Ses résultats ne paraissent pas supérieurs à ceux de la méthode des injections intra-musculaires discontinues.

Voie rachidienne.

Dans le chapitre intitulé « Mode de répartition dans l'organisme » nous avons essayé de mettre en valeur

les obstacles qui allaient s'opposer à l'action de la Pénicilline et parmi ceux-ci nous y avons trouvé la « barrière méningée ».

Ainsi les accidents méningés à moins d'être traités conjointement par les sulfamides, devront être combattus par l'injection intra-rachidienne de Pénicilline.

Keefer et ses collaborateurs exposent le résultat de leur expérience de 500 cas de complications méningées traitées par la Pénicilline.

Chez un sujet normal la Pénicilline injectée par voie rachidienne est lentement absorbée et lentement excrétée par le rein. Avec une injection de 10.000 unités elle peut être décelée dans le L. C.-R. 32 heures encore après l'injection. Mais il est évident par contre, que l'injection d'une dose de 10.000 unités dans le rachis produit une irritation méningée et que, en pratique, il faudra employer des doses moindres.

Il est à remarquer, et à retenir, que chez les malades atteints de complications méningées, l'absorption de la Pénicilline est plus rapide que chez le sujet sain.

Rammelkamp indique que 10.000 unités de Pénicilline peuvent être injectées quotidiennement dans le liquide céphalo-rachidien deux fois par jour à la condition que la solution utilisée soit isotonique et d'une concentration de 1.000 unités par centimètre cube.

D'autres méthodes générales ont été proposées : injections intra-veineuses discontinues, injections intra-musculaires continues, injections sous-cutanées continues ou discontinues, la dernière en date est celle utilisant les micro-brouillards.

Divers artifices se sont efforcés de protéger la Pénicilline contre le suc gastrique. Il ne semble pas qu'on puisse espérer conserver toute son activité à la Pénicilline actuelle donnée par la bouche, mais peut-être les chimistes réussiront-ils un jour à fabriquer un corps voisin également efficace et capable de résister à l'acide du suc gastrique.

On cherche depuis le début de la Pénicillothérapie un procédé qui permettrait de limiter le nombre des injections. Les divers essais tentés ne sont que peu encourageants, les meilleurs sont ceux qui utilisent une solution huileuse, avec ou sans adjonction de cire d'abeille. Ainsi sera réalisée la « Pénicilline-retard » souhaitée tant par les malades que par les médecins.

Mais est elle tellement souhaitable ? et par sa facilité d'utilisation ne subira-t-elle pas le sort des sulfamides en donnant, par des traitements intempestifs ou mal conduits, naissance à des catégories de plus en plus nombreuses de germes pénicillo-résistants ?

Résultats

1er : de l'administration locale.

Dans les ouvrages et les rapports que nous avons eu l'occasion de consulter, il nous est apparu que ce n'était pas là une méthode très employée, mais nous avons pu en avoir quelques résultats.

La voie tubaire préconisée par le **Dr Jacob Weiss** ne semble avoir été qu'exceptionnellement utilisée dans le traitement de trois cas d'otite aiguë moyenne.

Pour ces trois cas la guérison est survenue très facilement, mais c'est une méthode qui demande à être pratiquée sur une plus grande échelle et qui apparaît plutôt comme une curiosité expérimentale.

W. Lœb a traité par des instillations d'une solution de Pénicilline contenant 1.000 unités par centimètre cube et suivant la méthode qui a été précédemment exposée, 19 cas :

15 ont été guéris en 3 à 5 jours,
2 ont été guéris en 10 jours,
1 en 26 jours, ce malade avait en outre, une otite externe,
1 en 30 jours, il était apparu un ictère en cours de traitement.

moyenne aiguë ayant reçu en moyenne 80.000 unités de Pénicilline par 24 heures, il est survenu une complication mastoïdienne dans 60 cas, 33 d'entre eux nécessitant une intervention chirurgicale.

Par ailleurs, deux patients on fait des complications intra-craniennes à propos desquelles l'auteur n'a pas jugé bon d'insister.

D'autres auteurs nous apportent des conclusions plus encourageantes.

Craig et ses collaborateurs, ont traité 36 cas d'otite moyenne ou de mastoïdite aiguë, leur technique consiste en l'administration par voie intra-veineuse de l'agent anti-biotique dissout dans une solution isotonique de chlorure de sodium à la concentration de 20.000 unités par litre de solution.

Ce traitement est complété par l'injection intra-musculaire toutes les trois heures de 10.000 unités et pendant 7 jours.

Tous les cas traités l'ont été avec les résultats les plus favorables, ceux qui ont été pris au début de l'infection de l'oreille moyenne ont été guéris en 2 à 4 jours en moyenne, alors que les autres ont nécessité une à deux semaines de soins.

Ball a remarquablement bien étudié les effets de la Pénicilline dans les otites moyenne aiguës.

Il a observé 70 cas où le traitement sulfamidé appliqué en premier lieu s'était traduit par un échec.

20.000 unités furent injectées par la voie intra-musculaire toutes les 4 heures jusqu'à un total de deux millions d'unités. La guérison complète avec retour de l'acuité auditive normale a été la règle et ceci en une moyenne de 9 jours de traitement. Un seul cas a nécessité une mastoïdectomie.

Mac Collen rapporte un cas d'otite moyenne aiguë compliquée de signes méningés.

2.285.000 unités furent administrées dont 15.000 par voie intra-rachidienne, la guérison fut obtenue.

Il était intéressant de rechercher dans l'application thérapeutique les résultats que nous laissait entrevoir l'étude *in vitro* des propriétés anti-biotiques de la Pénicilline.

Weinstein et H. Artherton nous offrent leur expérience de l'étude de 50 cas d'otite moyenne aiguë dont ils étaient absolument sûrs du diagnostic. Le traitement n'ayant été commencé qu'à l'apparition d'une otorrhée, conséquence, soit d'une perforation spontanée, soit d'une paracentèse.

Celui-ci comporte l'injection intra-musculaire de 10.000 unités toutes les trois heures jusqu'à complet assèchement du conduit auditif externe et continué 24 heures après.

Il a été appliqué dès l'otorrhée constatée, sauf pour 5 cas où il n'a été commencé que 24 heures après et

6 autres cas où il n'a pu être institué que 48 heures après. Chacun des patients a été examiné quotidiennement, le C. A. E. nettoyé plusieurs fois par jour suivant l'abondance de l'écoulement et des examens bactériologiques et radiologiques ont été effectués et répétés, les premiers tous les jours, les seconds toutes les semaines.

Tous les malades ont été suivis pendant au moins une semaine après leur guérison, certains même l'ont été pendant 8 mois grâce à un ingénieux système de questionnaire par correspondance.

Résultats.

48 de ces cas étaient une complication de scarlatine, 1 d'oreillons, un autre d'une infection rhino-pharyngée aiguë.

L'examen bactériologique a montré que les germes en cause étaient dans :

11 cas le staphylococcus aureus hémolytique,
21 cas le streptocoque hémolytique,
10 cas le staphylococcus aureus non hémolyt.,
5 cas une combinaison B. strepto-hémol. + staph. aureus,
2 cas une combinaison B strepto-hémol. + staph. aureus, non hémolytique,
1 cas une combinaison staph. non hém. aureus + coryne bacterium diphteriæ.

Les résultats du traitement ont été condensés dans le tableau suivant. Il résume le nombre de cas traités, le temps moyen de durée du traitement, le temps

nécessité pour l'assèchement du conduit, le nombre de rechutes, les quantités de pénicilline utilisées en rapport avec la nature du germe en cause.

Résultats bactériologiques et cliniques de 50 cas d'otite moyenne aiguë traités par la Pénicilline.

	Totaux	Totaux des doses de Pénicilline			
		300 à 400 mille unités	400 à 800 mille unités	800 à 1.500 mille unités	1.500 à 2.500 mille unités
Nombre de cas traités	50	22	19	8	5
Durée moy. du Tt (jours) ..		4	6,6	14,2	33
Temps nécessité pour guérison		3,9	4,4	14	30
Nombre de rechutes	9	4	1	3	0
Staphyl. aureus hémol.	11	1	6	4	0
Strepto. hémol.	21	13	4	4	0
Sraph. aureus non hém.	10	3	7	0	0
Comb. strep.-hémol. + staph. aur. hem	4	4	0	0	1
Comb. strep. hémol. + staph. aur. non hém.	2	1	1	0	0
Comb. staph. aureus + Corynebacterium diph.	1	0	1	0	0

Nota. — Parmi les 9 rechutes, l'une se complique rapidement de signes méningés. L'intervention montre de grosses lésions ostéitiques mastoïdiennes, une atteinte de la coque du sinus latéral, le sinus lui-même est purulent et ceci, précise l'auteur, *sans aucun signe apparent* de mastoïdite.

Nous reproduisons ci-après une statistique extraite d'un rapport du « Haynes Memorial Hospital » montrant la diminution brusque du pourcentage des mastoïdites compliquant des otites aiguës en 1945, date à laquelle on a commencé à traiter systématiquement toutes les infections aiguës de l'oreille moyenne avec la pénicilline.

Haynes Memorial Hospital.

Années	Otites	Mastoïdites	%
1940	151	42	27,8
1941	124	33	52,8
1942	69	25	32,5
1943	153	59	38,5
1944	78	33	42,3
1945	50	1	2

Il nous est difficile de discuter ces chiffres et nous en laisserons la responsabilité à leur auteur.

Conclusion des résultats.

Il est indéniable que la Pénicilline nous apporte un traitement efficace des otites moyennes aiguës. Mais des résultats exposés dans les pages qui précèdent, il importe de tirer deux conclusions :

La première est que, corroborant les résultats de l'expérimentation *in vitro* la pénicilline agit d'une façon élective sur certains germes et ceci avec une intensité variable.

La seconde est que, la Pénicilline n'empêche pas toujours les complications des otites moyennes aiguës et que si ces complications apparaissent, elles vont le faire sans symptômes alarmants, nous mettant brutalement devant un état grave que rien ne laissait prévoir.

Quelles sont les causes des échecs.

La première partie de notre travail nous permet de comprendre ces échecs. Ils tiennent :

1° Aux germes peu sensibles, pénicillo-résistants ou qui le sont devenus ;

2° A l'apparition possible d'un pénicillinase ;

3° A l'insuffisance d'action de la pénicilline par manque de contact persistant :

— soit qu'une barrière empêche son passage,

— soit par le fait d'une technique défectueuse.

4° Au manque de drainage : le pus situé dans une cavité close doit être évacué, qu'il s'évacue spontanément ou par le moyen de l'intervention chirurgicale.

« La pénicilline ne dispense pas de l'intervention » (Austin Th. Smith).

Discussion.

De l'emploi de la Pénicilline dans le traitement des otites moyennes aiguës.

La réalité du pouvoir anti-biotique de la Pénicilline est indiscutable, mais deux points pourtant doivent attirer notre attention :

— le traitement,

— les conséquences possibles de ce traitement.

Le traitement.

Comme nous l'avons exposé, le traitement par la Pénicilline peut s'administrer par deux voies :

L'administration locale.

a) La technique imaginée et décrite par Le Dr J. Weiss, cathétérisme et instillation tubaire sous-pres-

sion et sans aucun doute originale, mais elle mérite d'être mieux étudiée. La manœuvre paraît délicate et les résultats obtenus par les procédés classiques nous permettent de nous en abstenir et ne la considérer que comme un procédé d'exception ;

b) La technique utilisée beaucoup plus habituellement, plus facile et plus conforme aux usages otologiques des gouttes dans l'oreille qu'attendent et demandent tous les malades semble donner des résultats satisfaisants.

Bains, instillations avec ou sans pression, nous ont donné le plus souvent d'excellents résultats.

Nous avons vu, par cette simple thérapeutique locale, accompagnée de l'habituelle désinfection rhino-pharyngée et de la paracentèse quand il y a eu lieu, s'amender très rapidement et disparaître en quelques jours tous les symptômes alarmants d'otite aiguë et de réaction mastoïdienne inflammatoire.

Pourtant, parmi ces malades, deux ont été les victimes d'un échec thérapeutique, les deux ont fait une complication mastoïdienne masquée, qui a évolué pour ainsi dire sans aucun symptôme.

L'administration générale.

L'institution d'un traitement par la Pénicilline par voie générale est le résultat d'une décision importante.

Une injection intra-musculaire toutes les trois heures pendant des jours, une perfusion veineuse

continue en dehors des désagréments d'ordre douloureux et psychiques qu'elles comportent, constituent un assujettissement considérable pour le malade et une mobilisation du personnel médical assez difficiles à concevoir. L'otite moyenne aiguë jouit dans le public, à tort ou à raison, d'une renommée de bénignité qui fera mal accepter un pareil déploiement de notre arsenal thérapeutique.

D'autre part, dans les pages qui précèdent, nous avons vu que si la Pénicilline avait diminué le nombre des complications, elle ne les avait pas supprimées et que si l'intervention chirurgicale devenait nécessaire, elle ne pouvait pas l'éviter.

Toutes ces raisons nous amènent à conclure que le traitement local peut être institué, aussi bien que n'importe quel autre traitement local déjà connu, que le traitement général ne sera réservé qu'aux cas jugés plus graves, là où des symptômes alarmants viendront faire craindre l'apparition possible d'une complication.

Les conséquences du traitement.

Nous n'insisterons pas sur les résultats longuement exposés déjà dans le cours de ce travail, du traitement des otites aiguës par la Pénicilline, administrée soit par voie locale, soit par voie générale.

Notre but dans ce chapitre est de montrer que

malgré un traitement qui semblait *à priori* bien conduit, des complications graves ont pu apparaître.

Par le traitement local.

Première observation. — Mme Lem..., 60 ans, vient consulter pour une otalgie gauche, température le 26 déc. 1946.

L'examen montre un tympan rouge, une hypoacousie homolatérale. Un bon état général habituel. La paracentèse est décidée et pratiquée sous anesthésie générale.

Le traitement local à la Pénicilline est institué, le bon état général faisant rejeter l'hypothèse de l'utilité d'un traitement général.

Il consiste en nettoyage et instillation de Pénicilline sous pression tous les jours par le médecin. La malade instille toutes les trois heures quelques gouttes d'une solution contenant 5.000 unités par cmc. dans le conduit auditif dans lequel a été laissée une mèche en gaze.

Les signes généraux disparaissent le lendemain et en trois jours, l'otorrhée cesse, le tympan reprend une coloration normale.

Le 16 janvier 1947, la malade revient consulter pour une céphalée (gauche) pariétale qui l'inquiète. L'examen montre un affaissement de la paroi postérieure du conduit auditif gauche, un point douloureux à la palpation de l'apex, un bord antérieur de la mastoïde sensible.

Une radiographie montre une image normale. Des pansements dilatateurs sont placés pour essayer de voir le tympan.

Le 24 janvier, le tableau ne s'est pas modifié, une nouvelle radio ne nous apporte aucun renseignement.

Le 13 février, le drame se précipite, la malade accuse une violente douleur mastoïdienne, une céphalée frontotemporale persistante la nuit, la paroi postérieure comble

le C. A. E., la radiographie montre alors une destruction des trabécules. L'intervention est décidée.

La mastoïdectomie que nous avons pratiquée le lendemain a révélé des lésions considérables que rien ne laissait prévoir, l'ostéite se prolongeait jusque dans les cellules zygomatiques et rétro-sinusiennes.

Les suites opératoires ont été des plus favorables, la Pénicilline en applications locales facilitant et accélérant la guérison.

Deuxième observation. — Mme Mat..., 50 ans. Nous voyons cette malade le 30 décembre 1946, une semaine après l'apparition d'une otorrhée droite survenue à la suite d'un état grippal.

Aucun antécédent otologique.

Pas de température, aucune réaction mastoïdienne, le cas semble devoir rapidement s'améliorer et guérir par le traitement local à la pénicilline auquel s'ajoute accessoirement une désinfection rhino-pharyngée.

Les pansements méthodiquement appliqués pendant 8 jours et les instillations de Pénicilline faites par la malade à son domicile amènent une disparition complète de tous les symptômes.

Le 24 janvier, la malade revient dans le Service inquiétée par l'apparition d'une gêne dans la région mastoïdienne, un léger torticolis, en même temps qu'apparaissait une tuméfaction de la pointe, comblant en avant le creux rétro-maxillaire et limitée en arrière par le bord postérieur du sterno-mastoïdien.

Le diagnostic de mastoïdite de Bezold est posé, confirmé par l'intervention que nous avons pratiquée quelques jours après.

Nous avons voulu montrer par ces deux observations de malades que nous avons pu suivre person-

nellement dans le Service de M. le Professeur Lemaître à l'hôpital Lariboisière, que même le traitement local n'est pas sans inconvénient, car endormant la confiance du médecin il laisse évoluer des complications que l'on aurait pu croire évitées.

Par le traitement général.

Première observation. — Un homme de 30 ans est admis à l'hôpital pour une violente hémicranie gauche et un écoulement purulent de l'oreille du même côté.

Le L. C. R. montre 4.750 cellules, 93 pour cent d'entre elles sont polymorphes, aucun micro-organisme particulier ne peut être décelé par la culture.

Le patient est mis immédiatement au traitement pénicilliné, 25.000 unités toutes les trois heures en injections intra-musculaires.

Les signes ne s'amendant pas rapidement, une mastoïdectomie est pratiquée deux jours après son admission à l'hôpital.

Le sinus latéral exploré est intact. La culture montre des colonies de strepto B hémolytique. La Pénicilline est continuée pendant douze jours, le malade recevant ainsi un total de 1.755.000 unités.

Tant que le patient fut sous l'effet du traitement, la température tomba, le L.-C.-R. redevint sensiblement normal, mais il apparut un nystagmus spontané, des vertiges et des vomissements.

En présence de ces signes d'atteinte cérébelleuse auxquels vient se joindre une hémicranie gauche considérable, une réintervention est décidée 18 jours après la première.

La ponction pratiquée par la voie rétro-sinusienne, en arrière du coude supérieur a permis de retirer 7 cmc. de

pus qui, fait remarquable, ne donna rien à la culture. L'orifice de ponction élargi a permis de placer un petit drain en caoutchouc par où des irrigations toutes les 3 heures avec une solution de Pénicilline furent pratiquées. Le drain a été retiré deux jours après et la guérison est survenue dans des délais normaux.

(Observ. due au Dr Putney).

Deuxième observation. Due à l'amabilité de M. le Dr Klotz, chef de clinique.

Viviane R..., 3 ans. Scarlatine en novembre 1946, sans aucune atteinte rénale. Otite moyenne droite au cours de la convalescence non paracentésée. Traitée en province par un million d'unités de Pénicilline à raison de 100.000 unités par jour, Assèchement rapide de l'écoulement, sédation de la douleur.

Fin décembre 1946. Réapparition des douleurs et de la température sans otorrhée. Le Dr Klotz appelé le 28 décembre constate un tympan rouge et bombant, une température de 38°8, la paracentèse donne issue à un flot de pus. Le lendemain détente thermique, écoulement abondant, sensibilité rétro-auriculaire nette. En raison des antécédents otitiques remontant à 3 semaines et du traitement pénicillinique antérieur, du mauvais état général de l'enfant, on soumet la mastoïde à un contrôle radiographique.

Celui-ci révèle le 31 décembre :

— fonte des travées inter-cellulaires dans la région sus et pré-antrale,
— ainsi que dans la région inter-sinuso-faciale,
— exagération du bord antérieur de la gouttière sinusale (signe d'Amédée-Granger),
— les contours du labyrinthe apparaissent plus nettement que du côté opposé.

Conclusion : mastoïdite radiologiquement confirmée.

L'intervention, le 2 janvier, montre une mastoïde livide, d'aspect nécrotique, saignant abondamment au niveau de la région antrale. La trépanation suivant la technique habituelle mène sur des lésions d'ostéite très importantes, prédominant au pourtour de l'antre, de la traînée intersinuso-faciale qui est envahie jusqu'à la pointe et des cellules de la région du pied du zygoma.

L'ablation des travées osseuses nécrosées amène à découvrir largement le sinus dont l'aspect est normal, ainsi que la méninge dans la partie antérieure et supérieure de la cavité. Révision, saupoudrage sulfamidé, réunion partielle de l'incision.

Suites opératoires : cicatrisation très rapide, malheureusement l'enfant fait une néphrite.

Nouvelle complication que la Pénicilline n'a pas empêchée.

Conclusion : Malgré la discrétion des symptômes, l'absence de douleur et de pyrexie, l'arrêt de l'écoulement dès le surlendemain de la paracentèse, il s'agissait donc bien d'une mastoïdite au sens chirurgical du terme.

L'acte opératoire était non seulement justifié, mais même plus urgent que la clinique ne semblait l'indiquer. La présence de lésions ostéotiques aussi importantes au contact même de la méninge et plus encore, en arrière du sinus, fait aisément concevoir quelles auraient été les conséquences possibles de l'abstention.

C'est sur les résultats d'une radiographie demandée systématiquement et sur eux seuls que l'indication

opératoire a pu être posée, aussi rapidement. En effet, rien dans le tableau clinique, sauf les commémoratifs, n'attirait particulièrement l'attention, notamment. la petite malade ne présentait pas cette surdité progressive et intense sur laquelle Terracol avait tant insisté dans l'étude qu'il a consacré aux mastoïdites sulfamidées.

Conclusion.

Ces quelques observations choisies parce qu'elles nous ont semblé particulièrement démonstratives, elles comprennent des individus d'âges différents et des complications otitiques les plus habituellement observées, nous font penser et conclure que le traitement des otites moyennes aiguës par la Pénicilline, s'il donne le plus souvent de bons résultats, doit susciter la méfiance de l'otologiste qui l'institue.

Appliqué localement à une otite d'apparence bénigne il en modifiera l'évolution, la brusque cessation de tous les symptômes n'empêchant pas le développement d'une complication mastoïdienne ultérieure.

Appliqué en injections intra-musculaires ou intraveineuses dans les cas d'otite d'apparence grave, il n'empêchera pas le développement de lésions souvent déjà constituées, sera de peu d'efficacité sur les lésions ostéitiques et n'exercera qu'une influence minime sur l'évolution du processus purulent de cavités closes qui ne se drainent pas ou se drainent mal.

Conclusion générale.

De notre étude il résulte :

Des considérations d'ordre général.

1° La Pénicilline apporte à notre thérapeutique O.-R.-L. une arme admirable, mais une arme à double tranchant. Elle amende les signes généraux et locaux bruyants, mais risque de laisser évoluer sans symptômes apparents, la maladie vers de redoutables complications ;

2° Elle ne peut agir efficacement que s'il s'agit de germes pénicillo-sensibles ;

3° De plus, il est indispensable qu'elle soit en contact direct avec le germe pathogène, au sein même du foyer d'infection. Cette action doit être directe et à doses suffisamment élevées ;

4° Les suppurations en vase clos nécessitent de toute manière un drainage chirurgical et, sur un foyer non drainé, la Pénicilline ne dispense nullement de l'intervention.

D'OU, EN PRATIQUE, LA LIGNE DE CONDUITE SUIVANTE :

a) Il est inutile de traiter par la Pénicilline *toutes* les otites aiguës, seules doivent bénéficier de ce traitement celles qui présentent des caractères indéniables de gravité : persistance des services généraux, apparition de signes d'irritation du labyrinthe, du nerf facial, des méninges. La Pénicilline ne permet jamais d'éluder une indication opératoire, mais seulement d'intervenir dans des conditions meilleures ; elle rend les suites opératoires particulièrement rapides et bénignes ;

b) La prescription de la pénicilline suppose certaines conditions préalables :

1° *Conditions relatives au malade* :

Nécessité d'un examen bactériologique préalable, la présence de germes résistants *in vitro* pouvant être à l'origine de déboires : c'est le cas notamment pour le P. Mucosus, dont l'action pernicieuse a été maintes fois soulignée par M. le Professeur Lemaître.

2° *Conditions propres au traitement* :

— doses suffisantes,
— doses suffisamment rapprochées,
— pas de petits « traitements d'épreuve » ;

c) L'emploi de la Pénicilline exige de plus, en cours de traitement, une surveillance particulièrement sévère, seul moyen de dépister une complication latente et masquée :

— surveillance otologique serrée, doublée d'un contrôle radiologique rigoureux, comportant :

— un premier cliché immédiat de signalement,

— un ou plusieurs clichés ultérieurs, étant bien entendu que pour permettre des comparaisons valables, ces clichés doivent être pris par un opérateur toujours le même, et avec le même appareillage ;

d) Un traitement pénicillique entrepris sans le triple contrôle clinique, bactériologique et radiologique, n'a aucune valeur probatoire, et, du fait d'accidents camouflés qu'il peut entraîner, engage lourdement la responsabilité de l'otologiste.

Vu : le Président de la thèse,
F. LEMAITRE.

Vu : le Doyen,
L. BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

HERREL. — Penicillin and others antibiotics Agents.

RAMMELHAMP. — Mode of Action of Penicillin in the treatment of infections.

KEFFER et ses collab. — Penicillin in Tenth Annual Series of Conference Talks of the Institute of Living.

COOKE et GOLDRING. — The Concentration of Penicillin in various body fluids during Penicillin Therapy.

SWANSON et BAKER. — The use of Pénicillin in Diseases of the ear.

KEEFER. — Penicillin in treatment of infections.

PUTNEY. — Penicillin in mastoïditis and complications.

WEINSTEIN (L.) et ATHERTON. — Penicillin in treatment of acute otitis media.

KIEFER et ROSS (J.). — Penicillin in otology.

KOBBE and POTTER. — Complications of otitis media et their treatment.

NELSON. — Exact diagnosis of acute otitis media.

CROWE-FISHER. — Penicillin and Thyrothricin in Otology.

CONNOR. — Acute suppurative otitis media.

BLOIS (Eliz. de). — Penicillin in the field of otolaryngology.

DYGARD. — Otitis Media and their complications.

NITTI-SUREAU, en particulier le rapport de M. AUBIN. — La Pénicilline.

BÉNARD (J.). — La Pénicilline.

Revues périodiques.

Archives of Oto-laryngology.

Les nos suivants ont été consultés pour notre étude :

Septembre 1941
Juin 1943
Novembre 1943
Septembre 1944
Novembre 1944
Décembre 1944
Février 1945
Mars —
Avril —
Janvier 1946
Juin —
Août —
Décembre —

J. A. M. A. :

25 Août 1943
Juillet 1944
Septembre —
Novembre —
Septembre 1945
Octobre —
Novembre 1946

Lancet :

Janvier 1944
Octobre 1944
Janvier 1945

U. S. Naval Medical Bulletin, 1944-1945.

British Medical Journal, juillet 1944.

Annales O.-R.-L., décembre 1942 ; septembre 1943.

487. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris (N° 31.0939). — 4-47.